

Best Available Copy

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/14, 9/20, 31/565</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/01128 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Januar 1996 (18.01.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02536 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 1995 (30.06.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 24 766.4 4 Juli 1994 (04.07.94) DE P 44 33 563.6 7. September 1994 (07.09.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Stephanstrasse 4, D-10559 Berlin (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Strasse 8, D-10717 Berlin (DE). KEITEL, Susanne [DE/DE]; Uhlandstrasse 53, D-10719 Berlin (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA., JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, FT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: LOW-DOSE STEROID TABLETS CONTAINING GALLIC ACID ESTERS AS ANTIOXIDANT AGENT, PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF SAID TABLETS, AND USES OF SAID TABLETS (54) Bezeichnung: NIEDRIG DOSIERTE STEROIDTABLETTEN, DIE GALLUSSÄUREESTER ALS ANTIOXIDANS ENTHALTEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG (57) Abstract The invention concerns medicaments containing low concentrations of homogeneously distributed gallic acid esters as an antioxidant in combination with an active ingredient, and the use of such medicaments. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die homogen verteilte Gallussäureester in niedriger Konzentration als Antioxidans in Kombination mit einem Wirkstoff enthalten, und deren Verwendung.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

NIEDRIG DOSIERTE STEROIDTABLETTEN, DIE GALLUSSÄUREESTER ALS ANTIOXIDANS ENTHALTEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die Gallussäureester als Antioxidans in Kombination mit einem steroidalern Wirkstoff enthalten, deren Herstellung und deren Verwendung.

Die vorliegende Erfindung beinhaltet die Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, die als Wirkstoff niedrig dosierte Steroidhormone enthalten und durch den Zusatz von Gallussäureester gegen oxidative Abbaureaktionen stabilisiert werden. Die Wirkstoffkonzentrationen in der jeweiligen Darreichungsform, beispielsweise einer Tablette oder einem Dragee betragen üblicherweise 0,1 - 200 µg.

Niedrig dosierte Hormone werden in pharmazeutischen Zubereitungen nach einem wahrscheinlich radikalischen Reaktionsmechanismus oxidativ abgebaut (z. B. zu den entsprechenden 6-Hydroxy-, 6-Keto und delta-6 bzw. delta-9-Verbindungen). Um den Oxidationsprozeß in pharmazeutischen Zubereitungen zu verhindern oder zu verlangsamen und die deklarierte Wirkstoffmenge über die Lagerzeit kontinuierlich gewährleisten zu können, werden häufig Antioxidantien zugesetzt. Die dadurch erzielte erhöhte Stabilität der steroidhaltigen pharmazeutischen Zubereitungen bietet den Vorteil einer längeren Laufzeit ohne besondere Primärpackmittel, wie z.B. Oxyblockbeutel, verwenden zu müssen.

Antioxidantien sind Hilfsstoffe, die in niedrigen Konzentrationen eingesetzt-, imstande sind oxidationsempfindliche Stoffe in Arzneizubereitungen während eines längeren Zeitraums zu schützen oder deren Oxidation zu verzögern. Ganz allgemein handelt es sich um Stabilisatoren oder Oxidationsinhibitoren, die nicht nur in der Pharmazie, sondern auch im Lebensmittel-, Kunststoff- und Kautschuksektor verwendet werden. (H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser in Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1991; Patent WO 93/17567). In wäßrigen Zubereitungen ist der Wirkungsmechanismus bekannt.

Die Wirkungsweise von Antioxidantien in nicht wäßrigen Systemen wird mit mehrstufigen Radikalkettenmechanismen angenommen, in welche Antioxidantien je nach Typ in bestimmten Stufen eingreifen und dadurch die Kettenmechanismen unterbrechen oder hemmen (K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer in Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1986). In nicht wäßrigen Systemen werden Antioxidantien vorwiegend in halbfesten Zubereitungen wie Salben, Emulsionen und Suspensionen verwendet (Rote Liste 1994, Editio Cantor Aulendorf). So wird beispielsweise durch den Zusatz von Butylhydroxytoluol und/oder Butylhydroxyanisol zu einem corticoidhaltigen Hautpräparat das enthaltene Phosphatid vor Verfärbung geschützt. Die Haltbarkeitsdauer

konnte deutlich verlängert werden (US Patent 4,427,670). Die Verwendung von Antioxidantien in unterschiedlichen Kombinationen erhöht die chemische und physikalische Stabilität einer antibiotikahaltigen Augensalbe und der entsprechenden Augentropfen (Drug Dev. and Industrial Pharmacy 19 (1993) S. 2595-2609).

Dahingegen gibt es nur eine geringe Anzahl von festen, oralen Arzneiformen, die Antioxidantien enthalten (Stoffliste, 8. Auflage, Werbe- u. Vertriebsgesellschaft, Eschborn). Beispielsweise wird als Hilfsstoff in Lynestrenol- und Desogestrel-haltige Tablettenpräparate unter anderem DL α -Tocopherol verwendet. (Rote Liste 1994, Editio Cantor, Aulendorf)

In derartigen dispersen System ist jedoch neben der Auswahl des geeigneten Antioxidans die Art und Weise der Einarbeitung des Antioxidans in die pharm. Zubereitung von entscheidender Bedeutung für die angestrebte Stabilitätsverbesserung (Walter Lund in The pharmaceutical codex, 12th edition, The Pharmaceutical Press, 1994, S. 289-292).

Es bestand die Aufgabe, durch den Einsatz von Antioxidantien den massiven oxidativen Abbau des steroidalen Wirkstoffs in den festen oralen Darreichungsformen durch den Einsatz von möglichst niedrigen Konzentrationen des Antioxidans zu verhindern oder zu verlangsamen, so daß Lagerzeiten von bis zu 5 Jahren erreichbar sind.

Ebenso wie bei der Einarbeitung des Wirkstoffs bei der Herstellung von niedrig dosierten Tabletten im Dosisbereich von 0,1 μ g bis 200 μ g sind auch bei der Einarbeitung des Antioxidans Verdünnungsschritte im Verhältnis 1 : 1000 bis 1 : 100.000 durchzuführen. Um die geforderte Dosiergenauigkeit pro einzeldosierte Arzneiform zu gewährleisten, werden nur pharm. Wirkstoffe mit einer bestimmten Korngrößenverteilung eingesetzt. (Pharm. Res. 7 (1990) S. 962 - 966) und / oder Hilfsstoffe mit bestimmten Eigenschaften verwendet (EP 0 503 521 A1: Low dose pharmaceutical preparations).

Die Aufgabe, den Abbau des steroidalen Wirkstoffs zu verhindern bzw. zu verlangsamen und das Antioxidans möglichst homogen in die festen oralen Darreichungsformen einzuarbeiten wird gemäß der Lehre der Patentansprüche gelöst.

Es wurde gefunden, daß die homogene Verteilung des Antioxidans in der einzeldosierte Arzneiform dadurch erzielt werden kann, daß das Antioxidans in der wässrigen Bindemittellösung aufgelöst wird und somit durch das Versprühen in geeigneten Vorrichtungen, z. B. einem Wirbelschichtgranulator, eingearbeitet wird.

Die Vorteile bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorgehensweise liegt in der erzielten homogen Verteilung des Antioxidans in der Arzneiform (Tabelle 1). Eine aufwendige Zerkleinerung des Antioxidans mittels Mikronisation kann entfallen. Außerdem

ist der Einsatz von organischen Lösungsmitteln nicht notwendig, was unter Sicherheits- und Umweltgesichtspunkten erstrebenswert ist.

Insbesondere wurde gefunden, daß die Einarbeitung des Antioxidans in die Arzneiform über die Granulierflüssigkeit den Vorteil einer effizienteren Stabilisierung bietet, d. h. um eine vergleichbare Stabilitätsverbesserung zu erzielen, wird eine geringere Konzentration des Antioxidans benötigt als wenn das Antioxidans als Feststoff eingearbeitet wird.

Als Antioxidans sind

Alkylester der Gallussäure

z.B. n-Propylgallat (n-Propyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) oder Isopropylgallat (iso-Propyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) oder Gallussäuremethylester (Methyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) oder Gallussäureethylester (Ethyl-3,4,5-trihydroxybenzoat) oder Gallussäurebutylester (n-Butyl-3,4,5-trihydroxybenzoat)

geeignet.

Steroidhormone, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden können, sind beispielsweise Estrogen wirksame Steroidhormone, wie 1,3,5(10)-Estratrien-3,17 β -diol (Estradiol), 1,9-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20yn-3,17 β -diol (Ethinylestradiol), 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (Cyclodiol), oder 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (Cyclotriol); gestagen wirksame Steroidhormone, wie 13-Ethinyl-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregna-4,15-dien-20yn-3-on (Gestoden) und dessen Ester oder 17 β -Hydroxy-1 α -methyl-5 α -androst-3-on (Mesterolone).

Es ist naheliegend, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch Gemische dieser Wirkstoffe enthalten können.

Die übliche Konzentration an zugesetzter Menge Antioxidans liegt zwischen 0,001 Gew. % und 0,1 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Endformulierung. Diese Konzentration läßt sich auf 5 Gew. % steigern; ein üblicher Bereich liegt jedoch bei 0,05 Gew. % Antioxidans.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1:

(10 µg Ethinylestradiol/ Tabl.: 0.01 % Propylgallat)

0,5455 g Ethinylestradiol, 1919,12 g Lactose, 540 g Maisstärke und 360 g modifizierte Stärke werden in einem Wirbelschichtgranulator homogen vermischt. Mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon 25000 Lösung, die aus 0,3g Propylgallat, 150 g Polyvinylpyrrolidon 25000 und 850g Wasser besteht wird die Pulvermischung im Wirbelschichtgranulator zu einem Granulat verarbeitet. Nach dem Untermischen von 30 g Magnesiumstearat wird die erhaltene Preßmasse zu Tablettenkerne mit einem Gewicht von 55 mg und einem Durchmesser von 5 mm verpreßt.

Zusammensetzung einer Tablette:

Ethinylestradiol	0,0100 mg
Propylgallat	0,0055 mg
Lactose	35,1845 mg
Maisstärke	9,9000 mg
Modifizierte Stärke	6,6000 mg
Polyvinylpyrrolidon 25000	2,7500 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5500 mg</u>
	55,0000 mg

Beispiel 2:

(20 µg Ethinylestradiol/ Tabl.: 0.05 % Propylgallat)

6 g Ethinylestradiol, 10,542 kg Lactose, 2,97 kg Maisstärke und 1,98 g modifizierte Maisstärke werden in einem Mischer homogen verteilt und in einen Wirbelschichtgranulator überführt. Die Pulvermischung wird mit einer wässrigen Lösung, die aus 8,25g Propylgallat, 825 g Polyvinylpyrrolidon 25000 und 4341g Wasser sowie 4 g Citronensäure besteht im Wirbelschichtgranulator zu einem Granulat verarbeitet. Nach dem Untermischen von 165 g Magnesiumstearat wird die erhaltene Preßmasse zu Tabletten mit einem Gewicht von 55 mg und einem Durchmesser von 5 mm verpreßt.

Beispiel 3:

(30 µg Ethinylestradiol/ Tabl.: 0.1 % Methylgallat)

1,6364 g Ethinylestradiol, 1916 g Lactose, 540 g Maisstärke und 360 g modifizierte Stärke werden in einem Wirbelschichtgranulator homogen vermischt. Mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon 25000 Lösung, die aus 3g Methylgallat, 150 g Polyvinylpyrrolidon 25000 und 847g Wasser besteht wird die Pulvermischung im Wirbelschichtgranulator zu einem Granulat verarbeitet. Nach dem Untermischen von 30 g Magnesiumstearat wird die erhaltene Preßmasse zu Tabletten mit einem Gewicht von 55 mg und einem Durchmesser von 5 mm verpreßt.

Beispiel 4:

(25 µg Gestoden/ Tabl.: 0.01 % Propylgallat)

3198 g Lactose, 900 g Maisstärke und 600 g Starch 1500® werden zusammen mit 1,5625 g Gestoden zu einer homogenen Pulvermischung verarbeitet. In einem Mischer wird die Pulvereinwaage mit 1666,5 g einer Lösung, die aus 0,5 g n-Propylgallat, 250 g Polyvinylpyrrolidon 25000 und 1416 g Wasser besteht, zu einem Granulat verarbeitet. Nach dem Egalisieren wird zu dem Granulat 50 g Magnesiumstearat gemischt. Die pressfertige Masse wird auf einer Presse gegeben und zu 80 mg schweren Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm verpreßt.

Tabelle 1 Gleichförmigkeit des Gehaltes von 0,1 % Propylgallat in Tabletten mit einem Gewicht von 80 mg

	Propylgallat als Feststoff eingearbeitet	Propylgallat über die Bindemittellösung eingearbeitet
Mittelwert	93.2 %	100.4 %
Standardabweichung	20.8 %	2.8 %
Variationkoeffizient	22.3 %	2.8 %
Anzahl untersuchter Tabl.	10	10

PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneimittel, enthaltend homogen verteilte Gallussäureester und einen steroidalen Wirkstoff.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei die homogen eingearbeiteten Gallussäureester in einer Konzentration von 0,001 - 5 Gew. % gerechnet zur Gesamtmasse, verwendet werden.
3. Arzneimittel nach mindestens einem der Ansprüche 1-2, wobei der steroidale Wirkstoff,
Cylodiol,
Cyclotriol,
Cyproteronacetat,
Estradiolundecyclat,
Estradiolbenzoat,
Estradiolvalerat,
Ethinylestradiol,
Gestonoroncaprat,
Gestoden,
Hydroxyprogesteroncaproat,
Levonorgestrel,
Mesterolone,
Metenolonacetat,
Norethisteron oder
Norethinsteronacetat,
Norgestrel,
Prasteronenantat,
Testosteron oder
Testosteronpropionat oder
Testosteronenantat,
oder ein Gemisch davon ist.
4. Verwendung von Gallussäureester als Antioxidans in Kombination mit einem steroidalen Wirkstoff.
5. Verwendung nach Anspruch 5, wobei der steroidale Wirkstoff,
Cylodiol,
Cyclotriol,
Cyproteronacetat,

Estradiolundecyclat,
Estradiolbenzoat,
Estradiolvalerat,
Ethinylestradiol,
Gestonoroncaprat,
Gestoden,
Hydroxyprogesteroncaproat,
Levonorgestrel,
Mesterolone,
Metenolonacetat,
Norethisteron oder
Norethinsteronacetat,
Norgestrel,
Prasteronenantat,
Testosteron oder
Testosteronpropionat oder
Testosteronenantat,
oder ein Gemisch davon ist.

6. Verfahren zur Herstellung der Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Verteilung des Antioxydants in der Arzneiform durch Auflösung des Antioxydants in einer wäßrigen Bindemittellösung und anschließendes Versprühen erhalten wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Versprühen in einem Wirbelschichtgranulator erfolgt.

PCT
 ORGANISATION FÜR GE
 Internationales I
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DE



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

A61K 47/14, 9/20, 31/565

A3

(11) Int

WO 9601128A3

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

18. Januar 1996 (18.01.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02536

(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 1995 (30.06.95)

(39) Prioritätsdaten:

P 44 24 766.4 4. Juli 1994 (04.07.94) DE
 P 44 33 563.6 7. September 1994 (07.09.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIEGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Stephanstrasse 4, D-10559 Berlin (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Strasse 8, D-10717 Berlin (DE). KETTEL, Susanne [DE/DE]; Uhlandstrasse 53, D-10719 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIEGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
 Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 29. Februar 1996 (29.02.96)

(54) Title: LOW-DOSE STERIOD TABLETS CONTAINING GALLIC ACID ESTERS AS ANTIOXIDANT AGENT, PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF SAID TABLETS, AND USES OF SAID TABLETS

(54) Bezeichnung: NIEDRIG DOSIERTE STERIODTABLETTEN, DIE GALLUSSÄUREESTER ALS ANTIOXIDANS ENTHALTEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention concerns medicaments containing low concentrations of homogeneously distributed gallic acid esters as an antioxidant in combination with an active ingredient, and the use of such medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die homogen verteilte Gallussäureester in niedriger Konzentration als Antioxidans in Kombination mit einem Wirkstoff enthalten, und deren Verwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/14 A61K9/20 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 436 738 (ROBERT J. BEQUETTE ET AL.) 13 March 1984 see claim 1 see column 1, line 67 - column 2, line 18 -----	1,2,4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 1995

Date of mailing of the international search report

04.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

Information on patent family members

PCT/EP 95/02536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4436738	13-03-84	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K47/14 A61K9/20 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US, A, 4 436 738 (ROBERT J. BEQUETTE ET AL.) 13. März 1984 siehe Anspruch 1 siehe Spalte 1, Zeile 67 - Spalte 2, Zeile 18 -----	1, 2, 4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

* A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* &* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04. 01. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALE
Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 95/02536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4436738	13-03-84	KEINE	

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**